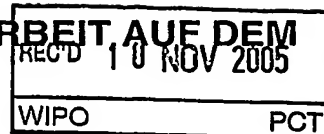



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS



PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts H 10019 PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/PEA/416	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/012930	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 15.11.2004	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 14.11.2003
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K48/00, C12N15/861		
Anmelder HOLM, Per Sonne		
<p>1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 9 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p>3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen</p> <p>a. <input type="checkbox"/> (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt Blätter; dabei handelt es sich um</p> <p><input type="checkbox"/> Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften).</p> <p><input type="checkbox"/> Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enhalten, nur in computerlesbarer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).</p>		
<p>4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. I Grundlage des Bescheids</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. II Priorität</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p>		
Datum der Einreichung des Antrags 14.06.2005	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 10.11.2005	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Bevollmächtigter Bediensteter Schulz, R Tel. +31 70 340-	

BEST AVAILABLE COPY



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/012930

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- ☐ Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
- ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
 - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
2. Hinsichtlich der **Bestandteile*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf (Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt):

Beschreibung, Seiten

1-82 in der ursprünglich eingereichten Fassung

das Sequenzprotokoll in der Beschreibung, Seiten

1-4 eingegangen am 28.02.2005 mit Schreiben vom 28.02.2005

Ansprüche, Nr.

1-70 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Zeichnungen, Blätter

1/25-25/25 in der ursprünglich eingereichten Fassung

☒ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
- ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):
4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
- ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/012930

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- | | |
|--------------------------------|---|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 15 - 19, 27 - 29, 41, 42, 44 - 46, 57 - 70
Nein: Ansprüche 1 - 14, 20 - 26, 30 - 40, 43, 47 - 56 |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche 57 - 70
Nein: Ansprüche 15 - 19, 27 - 29, 41, 42, 44 - 46, |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-70
Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

Fortsetzung von Feld Nr. 1, Punkt 2:

1. Hinsichtlich der **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz**, die in der internationalen Anmeldung offenbart wurde und für die beanspruchte Erfindung erforderlich ist, ist der Bescheid auf folgender Grundlage erstellt worden:
 - a. Art des Materials
 - ☒ Sequenzprotokoll
 - ☐ Tabelle(n) zum Sequenzprotokoll
 - b. Form des Materials
 - ☒ in schriftlicher Form
 - ☒ in computerlesbarer Form
 - c. Zeitpunkt der Einreichung
 - ☐ in der eingereichten internationalen Anmeldung enthalten
 - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht
 - ☒ bei der Behörde nachträglich für die Zwecke der Recherche und/oder Prüfung eingereicht
 - ☒ bei der Behörde als Änderung eingegangen am
2. ☒ Wurden mehr als eine Version oder Kopie eines Sequenzprotokolls und/oder einer dazugehörigen Tabelle eingereicht, so sind zusätzlich die erforderlichen Erklärungen, daß die Information in den nachgereichten oder zusätzlichen Kopien mit der Information in der Anmeldung in der eingereichten Fassung übereinstimmt bzw. nicht über sie hinausgeht, vorgelegt worden.
3. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

V.1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: US 2002086411 (Holm, P. S.)

D2: Wong, H. K. and Ziff, E. B. (1994) Complementary functions of E1a conserved region 1 cooperate with conserved region 3 to activate Adenovirus serotype 5 early promoters. J. Virol. 68, No. 8, 4910 - 4920.

D3: Howe, J. A. et al. (2000) Evaluation of E1-mutant adenovirus as conditionally replicating agents for cancer therapy. Molecular Therapy 2, No. 5, 485 - 495.

D4: WO 03/033692 (Holm, P. S.)

V.2. **Neuheit (Art. 33(1)(2) EPÜ)**

- V. 1. D1 offenbart die Verwendung eines E1-defizienten Adenovirus zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention eines Tumors (S. 1 [0011]). Unter E1-defizientem Adenovirus wird ein Adenovirus verstanden, der bevorzugt für das E1A und/oder das E1B Protein defizient ist (S. 1 [0019]). Der E1A-defiziente Adenovirus ist in der Lage, in Tumor-Zellen, die YB-1 im Zellkern aufweisen, zu replizieren (S. 2 [0018] - [0020]). Der in D1 beschriebene Adenovirus kann ausserdem eine DNA Sequenz die für YB-1 kodiert enthalten (S. 1 [0009]), welche unter der Kontrolle eines tumor-spezifischen Promoters steht (S. 2 [0028], letzter Satz) und dessen Expression bevorzugt im Zellkern ermöglicht (S. 2 [0020], Z. 8 - 10). D1 beschreibt ausserdem eine Pharmazeutische Verbindung, die weitere gegen Tumore wirksame Komponenten enthält (S. 2 [0024]) wie z.B. Cytostatika oder Ribozyme und/oder gemeinsam mit weiteren therapeutischen Ansätzen, wie z. B. Strahlen- und / oder

Chemotherapie (S. 2 [0026]) eingesetzt werden kann.

V. 2. Aufgrund der aus D1 bekannten Offenbarung, kann der Gegenstand der Ansprüche 1 - 14, 20 - 26, 36 - 40, 43 und 47 - 56 nicht als neu im Sinne Art. 33(1)(2) PCT angesehen werden (s. die oben genannten Textstellen).

V. 3. Die Abbildung 1 des Dokumentes D2 zeigt verschiedene Mutanten des adenoviralen E1A Proteins, die hauptsächlich dessen CR1 Region betreffen, darunter das Konstrukt dl347, welches beinahe völlig dem in der vorliegenden Anmeldung offenbartem dl520 entspricht. Das davon abeleitete Protein weist (intrinsisch) die in den Ansprüchen 30 - 35 genannten Eigenschaften auf.

Folglich können diese Ansprüche nicht als neu im Sinne des Art. 33 (1)(2)PCT angesehen werden.

V. 4. Der Gegenstand der Ansprüche 15 - 19, 27 - 29, 41, 42, 44 - 46, 57 - 70 erscheint neu gemäss Art. 33(1)(2) PCT.

V.3. Erfinderische Tätigkeit (Art. 33(1)(3) PCT)

V. 1. Das Dokument D1, das als nächstliegender Stand der Technik angesehen wird, offenbart die Verwendung eines E1-defizienten Adenovirus, wobei dieser bevorzugt defizient für das E1A und/oder das E1B Protein ist, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention eines Tumors (s. oben).

V. 2. Der Gegenstand des Ansprüche 15 - 19 unterscheidet sich dadurch, dass das virale Onkogenprotein E1A "eine oder mehrere Deletionen aufweist, wobei. . . , die Deletionen des Bereichs CR3 und Deletionen des N-Terminus und Deletionen des C-Terminus umfasst".

V. 1. D.h. einen Adenovirus herzustellen, dessen E1A Gen mutiert ist, um ein E1A Protein exprimieren zu können, das je nach Verwendungszweck an RB bindet bzw. nicht bindet.

- V. 2. Die Abbildung 1 aus D2 zeigt verschiedene Mutationen, die die CR1, CR2 und CR3 Bereiche des adenoviralen E1A Proteins betreffen. Es wird daher davon ausgegangen, dass dem Fachmann ausgehend vom Stand der Technik genügend Information zur Verfügung steht, um den in D1 beschriebenen Adenovirus zu verändern und somit das oben genannte Problem zu lösen.
-
- V. 3. Das Dokument D3 offenbart Adenoviren, welche verschiedene Mutationen in der E1 Region und damit verbunden einen selektiven cytopathischen Effekt auf Tumorzellen *in vitro* ausüben können und ausserdem in der Lage sind, *in vivo* Tumorwachstum zu inhibieren: E1Adl01/07 eine cytopathischen Effekt auf eine Reihe verschiedener Tumorzellen aus, während Primärzellen nicht betroffen sind (Abbildung 6, Tabelle 1; S. 493, linke Spalte, 2. Abschnitt).
- V. 4. Der Gegenstand des Anspruchs 27 erscheint dementsprechend als naheliegend für den Fachmann und folglich kann diesem Anspruch keine erfinderische Tätigkeit im Sinne des Art. 33(1)(3) PCT zuerkannt werden.
- V. 5. Das Dokument D4 offenbart die Verwendung des adenoviralen E2-late-Promoters für die Regulation der Geneexpression von Zellen, die YB-1 im Zellkern aufweisen, wie z.B. Krebszellen.
- V. 1. D1 erwähnt bereits die Verwendung von tumorspezifischen Promotoren für die Replikation von YB-1.
Ausgehend von den in D4 genannten Vorteilen die Verwendung des E2-late-Promoters betreffend (s. 5, 2. und 3. Absatz), erscheint es naheliegend, diesen Promoter in einem Adenovirus zu verwenden, um die YB-1 Replikation zu steuern.
- V. 2. Folglich kann den Ansprüchen 28, 29, 41 und 42 keine erfinderische Tätigkeit zuerkannt werden.

- V. 6. Da ein wie oben ausgeführt (vgl. V.) das virale Onkogen der Ansprüche 30 - 35 bereits bekannt ist, wird davon ausgegangen, dass dessen Verwendung gemäss Anspruch 46 für den Fachmann offensichtlich ist. Entsprechend beruht der Gegenstand dieses Anspruchs nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit gemäss Art. 33(1)(3) PCT.

V.3.7 Der Gegenstand der Ansprüche 56 - 70 unterscheidet sich von der in D1 vorgeschlagenen Verwendung eines Adenovirus dadurch, dass das Medikament ausserdem eine Kombination von mindestens zwei cytostatischen Mitteln enthält.

- V. 1. Das zu lösende Problem kann als die zur Verfügungstellung eines effizienteren Mittels zur Tumorthherapie bezeichnet werden.
- V. 2. Auch D1 nennt die zusätzliche Verwendung cytostatischer Agenzien ([0024, letzter Satz]) in der pharmazeutischen Verbindung zur Tumorthherapie. Allerdings ist diese Aussage allgemein gehalten und das Dokument beschreibt nicht, z.B. anhand von experimentellen Daten, dass der Einsatz dieser Mittel einen bestimmten Effekt zeitigt. Dementsprechend scheint der Fachmann ausgehend vom im Stand der Technik vorhandenen Wissen nicht in den Stand versetzt, Gegenstand der Ansprüche 56 - 70 ohne erfinderische Tätigkeit reproduzieren zu können und folglich scheinen diese Ansprüche die Erfordernisse Art. 33(1)(3)PCT zu erfüllen.

V.4. Kommentar

- V. 1. Die in dem Anspruch 27 benutzten Bezeichnungen Ad24, dl922-947, E1Ad/01/07, dl1119/1131, CB016 und dl520 haben keine allgemein anerkannte Bedeutung und lassen den Leser über die Bedeutung der betreffenden technischen Merkmale im Ungewissen. Dies hat zur Folge, daß die Definition des Gegenstands dieses Anspruchs/dieser Ansprüche nicht klar gemäss Art. 6 PCT ist.

-
- V. 2. Die Ansprüche 60 und 61 entsprechen nicht den Erfordernissen des Artikels 6 PCT, weil der Gegenstand des Schutzbegehrens nicht klar definiert ist. In den Ansprüchen wird versucht, den Gegenstand durch das zu erreichende Ergebnis zu definieren: "ein Mittel (, das) die Verfügbarkeit einer Komponente der Zelle beeinflusst. . ." damit wird aber lediglich die zu lösende Aufgabe angegeben, ohne die für die Erzielung dieses Ergebnisses notwendigen technischen Merkmale zu bieten.
-
- V. 3. Die Anmelderin wird darauf hingewiesen, dass das im Recherchenbericht zitierte Dokument WO 03099859 beim Eintritt in die regionale Phase für die Bewertung der Neuheit relevant werden wird.